



ROYAUME DU MAROC UNIVERSITÉ
MOHAMMED V DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
– RABAT –



MS0862021

MEMOIRE

En vue de l'obtention du Diplôme National de Spécialité Médicale
Option : **Néphrologie**

Syndrome pneumo-rénal : Expérience d'un centre militaire

Présenté par : **Dr. Sanaa BENBRIA**

En vue de l'obtention du Diplôme National de Spécialité en Néphrologie

Sous-direction de :

Professeur Driss El KABBAJ
Professeur assistant Kawtar HASSANI

Année universitaire 2021



REMERCIEMENTS



À mes chers Maitres,

Au terme de ce parcours d'études médicales, je souhaite exprimer mon profond respect et ma grande gratitude à tous mes professeurs.

Je vous remercie pour tous les efforts déployés pour nous encadrer durant toute la formation de spécialité en Néphrologie



Liste des abréviations



SPR	: Syndrome pneumo-rénal
HIA	: Hémorragie intra-alvéolaire
GNRP	: Glomérulonéphrite rapidement progressive
GEC	: Glomérulonéphrite extra capillaire
MBG	: Membrane basale glomérulaire
ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Ig	: Immunoglobuline
GNMP	: Glomérulonéphrite membrano-proliférative
MPO	: Myéloperoxydase
PR3	: Protéinase 3
GPA	: Granulomatose avec polyangéite
MPA	: Micro-polyangéite
EGPA	: Granulomatose éosinophilique avec micropolyangéite
OMI	: Œdème des membres inférieurs
HTA	: Hypertension artérielle
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
MDRD	: Modification of Diet in RenalDiseaseStudy
PAC	: Pain à cacheter
FIAT	: Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire

EER : Epuration extra-rénale
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
MO : Microscopie optique
IF : Immunofluorescence
EP : Echanges plasmatiques

Liste des figures

Figure 1 : coupe transversale d'une alvéole pulmonaire.....	5
Figure 2 : coupe transversale d'un glomérule	6
Figure 3 : Données histologiques rénales du SPR	32
Figure 4 : Evaluation de la réponse pulmonaire et rénale sous traitements chez les patients atteints de SPR.....	34
Figure 5 : Evolution des patients atteints de SPR	35
Figure 6 : Evolution après traitement des rechutes du SPR.....	37
Figure 7 : Survie globale des patients	38
Figure 8 : Comparaison de la survie des patients avec et sans rechute.....	38

Liste des tableaux

Tableau 1 : Etiologies du SPR classées selon le mécanisme pathogénique impliqué.....	9
Tableau 2 : Paramètres étudiés lors d'une rechute.....	24
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de SPR.....	29
Tableau 4 : Caractéristiques biologiques des patients atteints de SPR.....	30
Tableau 5 : Caractéristiques radiologiques du SPR	30
Tableau 6 : Etiologies du SPR.....	31
Tableau 7 : Prise en charge thérapeutique du SPR	33
Tableau 8 : Caractéristiques clinique, immunologique et thérapeutiques des rechutes du SPR.....	36



Sommaire



Introduction	1
Rappels	4
I. Rappels	5
1. Rappel histologique	5
2. Physiopathologie du SPR.....	7
3. Étiologies du syndrome pneumo-rénal	10
Matériels et méthodes	16
1. Type de l'étude	16
2. Critères d'inclusion	16
3. Critères d'exclusion	16
4. Paramètres étudiés	16
Résultats	26
I. RESULTATS	27
1. Caractéristiques générales, cliniques et para cliniques :	27
1.1. Atteinte rénale	27
1.2. Atteinte pulmonaire.....	28
1.3. Autres atteintes	31
2. Etiologies	31
3. Evolution.....	34
Discussion	39
Conclusion	39
RESUMES	39
Bibliographie	39



Introduction



Le syndrome pneumo-rénal (SPR) est une entité rare et grave qui se définit par l'association d'une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) et d'une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). La lésion histologique rénale caractéristique du SPR est la glomérulonéphrite extra capillaire (GEC).

L'HIA se définit comme un saignement important, diffus, dans les alvéoles pulmonaires. Quelle qu'en soit la cause, les manifestations cliniques et radiologiques en sont identiques: hémoptysie, de sévérité variable, unique ou récidivante, dyspnée d'intensité variable, infiltrats alvéolaires diffus, le plus souvent bilatéraux, anémie parfois profonde et hypoxémie souvent sévère [1].

La GNRP se caractérise cliniquement par une détérioration rapide (habituellement en quelques semaines) de la fonction rénale, et histologiquement par une glomérulonéphrite à croissants épithéliaux. La pathogénie de l'HIA et de la GNRP repose sur l'effraction des capillaires alvéolaires et glomérulaires résultant en une extravasation sanguine [1].

Ce syndrome a été décrit en 1919, avec la description des premiers cas de la maladie à anticorps anti membrane basale glomérulaire (MBG), avant de changer son appellation en 1958 par le syndrome de Good Pasture, laissant le terme de SPR à l'association d'HIA et de GEC indépendamment de l'étiologie[2].

Une variété de mécanismes tels que ceux impliquant des anticorps anti MBG, des anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et la micro angiopathie thrombotique sont impliqués dans la pathogenèse de ce syndrome [3]. Cependant les vascularites à ANCA représentent la cause principale du SPR (60 à 70 %) [4].

Le diagnostic de cette entité syndromique repose sur des critères clinico-biologiques, radiologiques, et anatomopathologiques et le traitement repose essentiellement sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, compte tenu de la mortalité élevée (16-50%) [5] [7], du besoin d'assistance ventilatoire (32-57%) [6] [7], et de la dépendance à la dialyse à un an chez plus de 70% [6].

L'objectif de notre travail était de décrire dans un premier temps les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et évolutives des patients atteints de SPR et d'étudier ensuite la survie globale des patients.



RAPPELS



I. Rappels

1. Rappel histologique

Alvéole :

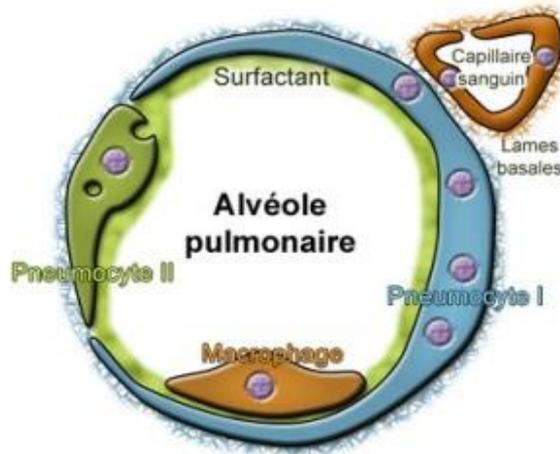


Figure 1 : coupe transversale d'une alvéole pulmonaire

Le poumon est constitué d'unités morphologiques et fonctionnelles de forme polyédrique de taille variable ; appelés lobules de Miller ; traversé à son sommet par un axe broncho vasculaire, il est constitué par 3 à 5 unités acinaires qui se subdivisent elles même en sacs alvéolaires puis en alvéoles.

Les alvéoles sont enveloppées par des capillaires artério-veineux l'ensemble assurant les échanges gazeux à travers la membrane alvéolo-capillaire. Cette surface estimée chez l'adulte de 70 à 90 m² en moyenne. Une alvéole est une petite évagination en forme de poche s'ouvrant sur : une bronchiole respiratoire et un canal alvéolaire au niveau de laquelle s'abouchent 2 à 3 sacs alvéolaires. Le sac alvéolaire est une zone dilatée sur laquelle s'ouvrent de nombreuses alvéoles juxtaposées [8].

Glomérule :

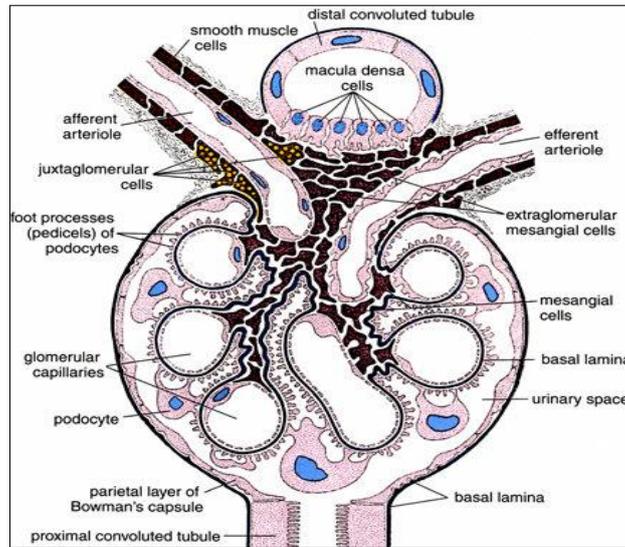


Figure 2 : coupe transversale d'un glomérule

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. La régulation du milieu intérieur (équilibre sel/eau et acide/base) se fait grâce au néphron. Il comporte le glomérule rénal et le tube collecteur qui y est annexé. Un rein adulte contient 0,9 à 1,6 million de néphrons et 20 % du débit cardiaque passe par les reins.

Le glomérule est une sphère mesurant de 150 à 250 microns, possédant un pôle urinaire où s'insère le tube proximal, et un pôle vasculaire dans lequel pénètre l'artériole afférente qui se divise en 4 à 8 branches, chacune de ces branches donne naissance à des capillaires anastomosés constituant un lobule. Un lobule glomérulaire se compose de quatre structures : le mésangium intra-glomérulaire, les cellules endothéliales, la membrane basale glomérulaire et les podocytes [9].

2. Physiopathologie du SPR

Anatomo-pathologie

La lésion histologique rénale commune à toutes les étiologies de SPR est une glomérulonéphrite extra-capillaire. La GEC est une lésion glomérulaire sévère, initialement à type de nécrose de la paroi des anses capillaires glomérulaires provoquant le passage de médiateurs cellulaires et humoraux dans l'espace urinaire, ceux-ci va susciter une prolifération extra-capillaire, en croissant composé d'une intrication de cellules d'allure épithéliales. Une glomérulonéphrite est dite extra-capillaire lorsque au moins 50% des glomérules sont le siège de croissants. L'immunofluorescence rénale peut mettre en évidence des dépôts d'immunoglobulines, permettant de classer la GEC en 3 catégories :

- GEC type1 : à anticorps anti-MBG, caractérisée par une fixation linéaire des IgG (Syndrome de Goodpasture).
- GEC typ2 : à complexes immuns caractérisée par un dépôt granuleux d'IgG et/ou fractions de complément, ce type se voit dans les GN post-infectieuse, affections systémiques, lupus, cryoglobulinémie, purpura rhumatoïde, néphropathie à Ig A, GNMP type 1 et 2.
- GEC type 3 : ou pauci-immune caractérisée par l'absence de dépôt d'Ig ou de compléments, qui se voit au cours des vascularites à ANCA [9].

Les lésions pulmonaires sont plus diverses, moins bien documentées, et dépendent de l'étiologie: capillarite pulmonaire, hémorragie alvéolaire et dommage alvéolaire diffus [10].

Physiopathologie

La physiopathologie du SPR est mal comprise et impliquerait la survenue d'un facteur déclenchant présumé d'origine infectieuse ou toxique sur un terrain génétique prédestiné.

Deux types d'anticorps sont associés au SPR : les anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) et les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

Les anticorps anti-MBG, associés au syndrome de Good-pasture, sont dirigés contre la chaîne alpha 3 du collagène de type IV, qui se répartit préférentiellement au niveau du rein et du poumon. Leur caractère pathogène est suggéré par des cas de récurrence rapide après transplantation rénale et a pu être démontré dans des modèles animaux [11]. Il a été postulé récemment qu'une étape essentielle de la maladie serait la modification conformationnelle de l'épitope physiologique [12]. Le syndrome de Good-pasture a longtemps été considéré comme un modèle de maladie auto-immune médiée par les anticorps, mais le rôle des lymphocytes T au cours du syndrome a été récemment souligné [13].

Le lien épidémiologique entre le syndrome de Good-pasture et l'exposition à certains toxiques (tabac, hydrocarbures) a été soulevé à maintes reprises. Ainsi, au cours du syndrome de Goodpasture, les hémorragies alvéolaires sont plus fréquentes chez les patients fumeurs [13]. Cependant, le rôle des toxiques dans l'induction de la réponse immune n'a jamais pu être démontré.

-Le rôle pathogène des ANCA est débattu [14]. Il est indiscutable pour les ANCA anti-MPO. En effet, il existe un modèle animal convaincant et des cas de SPR à transmission materno-foetale [15].

De plus, leur titre a pu être corrélé à l'activité de la vascularite [16]. Le rôle pathogène des ANCA anti-PR3 semble moins direct : ils sont capables d'activer les polynucléaires neutrophiles et sont responsables d'inflammation vasculaire mais il n'existe pas de modèle animal convaincant ni de transmission materno-foetale [17].

Tableau 1 : Etiologies du SPR classées selon le mécanisme pathogénique impliqué

SPR associé aux anticorps anti-MBG: syndrome de Goodpasture
SPR dans la vascularite systémique ANCA-positif : <ul style="list-style-type: none"> - Granulomatose avec polyangéite - Polyangéite microscopique - Granulomatose éosinophilique avec micropolyangéite
SPR dans la vascularite systémique ANCA négatif : <ul style="list-style-type: none"> - Purpura de Henoch – Schönlein - Cryoglobulinémie mixte - Maladie de Behçet - Néphropathie à IgA
SPR avec ANCA positifs sans vascularite systémique: SPR idiopathique Glomérulonéphrite nécrotique pauci-immunitaire et capillarite

pulmonaire
<p>SPR dans la vascularite ANCA-positif associée au médicament :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Propylthiouracil - D-Penicillamine - Hydralazine - Allopurinol - Sulfasalazine
<p>SPR chez les patients anti-MBG-positifs et ANCA-positifs</p>
<p>SPR dans les maladies rhumatismales auto-immunes (complexes immuns et/ou à médiation ANCA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le lupus érythémateux disséminé - Sclérodermie - Polymyosite - La polyarthrite rhumatoïde - Maladie vasculaire du collagène mixte
<p>SPR dans la microangiopathie thrombotique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome des antiphospholipides - Purpura thrombotique thrombotique - Les infections - Néoplasmes

3. Étiologies du syndrome pneumo-rénal

Diverses maladies peuvent être responsables d'un syndrome pneumo-rénal [3] (tableau 1)

Vascularites à ANCA :

Cause la plus fréquente du SPR (60 à 70 %), les vascularites associées aux ANCA (VAA) regroupent plusieurs entités, toutes caractérisées par la présence quasi constante d'auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

On décrit ainsi trois grands cadres nosologiques, caractérisés par un tableau clinique particulier:

- La granulomatose avec polyangéite (GPA), également connue en tant que granulomatose de Wegener. Cette maladie associe une atteinte générale (fièvre, altération de l'état général, polyarthralgies, myalgies) à une atteinte ORL inflammatoire, souvent au premier plan (rhinite croûteuse, sinusite souvent destructrice, otite, laryngite), mais aussi à une atteinte pulmonaire (hémorragie intra-alvéolaire, nodules pulmonaires, sténoses bronchiques) et une atteinte rénale (glomérulonéphrite nécrosante). D'autres organes peuvent être touchés, comme la peau (purpura), l'œil (épisclérite, tumeur rétro-orbitaire), le système nerveux périphérique (multinévrite), le tube digestif. Biologiquement, les ANCA sont positifs dans plus de 90 % des cas, dirigés pour plus de 70 % des patients contre une protéine exprimée par les neutrophiles, appelée protéinase 3 (PR3). La biopsie des organes lésés révèle une vascularite leucocytoclasique et nécrosante, associée souvent à la présence de granulomes épithéliaux et géocellulaires sans nécrose caséuse et sans dépôt significatif d'immunoglobulines ni de complément à l'immunofluorescence (vascularite pauci-immune).

- La micropolyangéite (MPA), qui est une vascularite nécrosante dont la présentation clinique est souvent assez silencieuse, amenant parfois à découvrir la maladie à un stade plus avancé. En dehors des signes généraux non

spécifiques, moins fréquents que dans la GPA, on retrouve des signes pulmonaires (hémorragie intra-alvéolaire ou fibrose pulmonaire lentement progressive), une neuropathie périphérique, mais surtout une atteinte rénale (glomérulonéphrite nécrosante) évoluant souvent par poussées. Les ANCA sont quasi constamment positifs, mais ils reconnaissent majoritairement une autre enzyme du neutrophile, appelé myéloperoxydase (MPO). Histologiquement, on retrouve une vascularite nécrosante pauci-immune touchant les petits vaisseaux, mais sans présence de granulome.

- La granulomatose éosinophilique avec micropolyangéite (EGPA), anciennement appelée syndrome de Churg-Strauss. Le tableau clinique est ici dominé par l'atteinte pulmonaire, sous la forme d'un asthme sévère et souvent cortico-dépendant. L'atteinte rénale est beaucoup plus rare dans ce contexte, mais on observe d'autres atteintes sévères d'organe, telle la myocardite infiltrative. Biologiquement, il existe fréquemment une hyperéosinophilie significative et les ANCA sont plus souvent négatifs [18].

Maladie de Good-pasture

La maladie de Goodpasture, ou maladie associée aux anticorps anti-membrane basale glomérulaire, est une maladie auto-immune caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante à croissants associée à une hémorragie alvéolaire et à la présence d'IgG le long des membranes basales glomérulaire et alvéolaire. Les principales manifestations de la maladie de Goodpasture sont liées à l'hémorragie alvéolaire et à la glomérulonéphrite à croissants. De 50 à 75 % des patients se présentent avec une symptomatologie pulmonaire aiguë et une insuffisance rénale avancée. Quelques signes généraux non spécifiques peuvent précéder la défaillance viscérale, mais la symptomatologie est aiguë sur

quelques jours ou semaines et diffère des vascularites microscopiques qui évoluent sur des durées plus longues. Le signe le plus fréquent est la fatigue, puis viennent la fièvre, un syndrome pseudo-grippal, un amaigrissement, des arthralgies, une pâleur. Une infection banale peut apparaître comme l'élément déclenchant. Les signes pulmonaires associent une dyspnée, une hémoptysie, une toux. L'hémorragie alvéolaire peut être à l'origine d'une anémie ferriprive sévère et aggraver la dyspnée. Elle est surtout rapportée chez les hommes jeunes, ayant un tabagisme actif ou exposés à des vapeurs ou fumées, insecticides, cocaïne, héroïne. L'examen physique retrouve des crépitations, des ronchi[18].

L'atteinte rénale se manifeste par un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive avec hématurie microscopique, protéinurie de débit variable, plus rarement des œdèmes, une hypertension artérielle ou une anurie. L'insuffisance rénale est rapidement progressive, le plus souvent d'emblée sévère ou même terminale dans 45 à 75 % des cas. Elle peut survenir en l'absence d'atteinte pulmonaire et être peu symptomatique, d'où la découverte de la maladie à un stade avancé [18]. Des ANCA sont associés dans 7 à 41 % des observations, plus fréquemment chez les sujets âgés [19]. Il s'agit plus souvent de p-ANCA anti-MPO, L'évolution clinique des patients double positifs est sévère, comparable à celle des patients ayant un syndrome de Goodpasture plutôt qu'à celle de patients ayant une vascularite à ANCA [18].

Lupus érythémateux disséminé

Le SPR survient chez 2% des patients atteints de lupus érythémateux disséminé et est rarement la première manifestation de la maladie [20]. Dans ce cas l'atteinte rénale correspond à une glomérulonéphrite lupique stade III ou IV

de la classification ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society), les dépôts de complexes immuns sont détectés dans les vaisseaux pulmonaires et rénaux. Le SPR dans ce contexte est sévère avec un taux de mortalité compris entre 70% et 90% [21]. Le SPR est une complication rare mais potentiellement mortelle de la sclérodermie et coexiste souvent avec une fibrose pulmonaire [22].

Cryoglobulinémie mixte

Les cryoglobulinémies mixtes sont préférentiellement associées au virus de l'hépatite C (plus de 90 % des cas). Plus rarement, elles sont liées à un syndrome de Gougerot-Sjögren ou un syndrome lympho-prolifératif. Des cas d'hémorragie alvéolaire sont exceptionnellement rapportés dans la littérature, parfois associés à une glomérulonéphrite extra-capillaire, permettant alors de retenir le diagnostic de SPR [23]. La biopsie rénale retrouve des dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément associés à des thrombi intraluminaux. La présence d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative associée aux croissants de nécrose extra-capillaire est quasiment pathognomonique du diagnostic dans ce contexte.

Néphropathie à IgA et purpura rhumatoïde

Les formes les plus sévères de néphropathie à IgA ou de purpura rhumatoïde peuvent s'accompagner d'une glomérulonéphrite extracapillaire avec dépôts granuleux d'IgA et croissants de nécrose (8 à 30 % des patients) [24]. L'hémorragie alvéolaire est exceptionnelle mais représente la première cause de manifestation pulmonaire dans ce contexte [25]. Le diagnostic est confirmé sur la biopsie rénale qui retrouve des dépôts granuleux mesangiaux d'IgA.

Plusieurs observations rapportent la présence d'ANCA ou d'anticorps anti-membrane basale de type IgA au cours de SPR ou de glomérulonéphrites extra-capillaire compliquant un purpura rhumatoïde. Ces observations plaident pour l'existence de syndromes de chevauchement qui pourraient expliquer les formes les plus graves de néphropathie à IgA ou de purpura rhumatoïde [26].

Infections bactériennes et endocardites subaiguës

Toute infection bactérienne chronique, en particulier une endocardite subaiguë, est susceptible de se compliquer d'un SPR ou d'une glomérulonéphrite extra-capillaire isolée [27], médiées par des complexes immuns. La plupart des observations concerne des cas d'endocardite d'Osler [28], pour lesquelles a été signalée la difficulté de prise en charge thérapeutique, entre antibiotiques et immunosuppresseurs.

La présence d'ANCA spécifiques (principalement anti-PR3) au cours des endocardites subaiguës est bien documentée [29], mais leur caractère pathogène n'a jamais pu être démontré [30]



Matériels et méthodes



1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, concernant tous les patients pris en charge pour SPR dans le service de Néphrologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, quel que soit le milieu de recrutement initial, sur une période de 16 ans, allant de 2005 à Mars 2021.

2. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude : tous les patients ayant présenté un syndrome pneumo-rénal qui a été défini par l'association d'une hémorragie alvéolaire et d'une glomérulonéphrite rapidement progressive.

3. Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude :

- Les patients présentant une hémoptysie et/ou dyspnée d'une autre origine, tel que : la tuberculose, les infections broncho-pulmonaires, l'œdème pulmonaire
- Les patients présentant une insuffisance rénale aiguë d'autre nature.

4. Paramètres étudiés

Lieu de recrutement initial: le service ayant pris en charge les patients initialement

Critères démographiques : âge, sexe

Date du début de la maladie Antécédents:

- Habitudes toxiques : tabagisme, exposition aux polluants, pesticides
- Signes extra-rénaux : ORL (rhinite, sinusite, otite...), pulmonaire (asthme, hémoptysie), cutané, articulaire, neurologique

- Signes rénaux : œdème des membres inférieurs (OMI), hypertension artérielle (HTA)

Paramètres cliniques au diagnostic:

- Signes généraux : Altération de l'état général, fièvre,
- Signes rénaux : HTA, OMI, oligo-anurie, hématurie macroscopique
- Signes pulmonaire: hémoptysie (faible ou moyenne abondance), dyspnée, toux, saturation artérielle en oxygène.
- Autres signes extra-rénaux : ORL, cutané, articulaire, neurologique, digestif

Paramètres biologiques :

- Créatininémie en mg/l, débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)[31].
- Présentation rénale initiale : GNRP, syndrome néphritique, glomérulonéphrite chronique, syndrome néphrotique
- Protéinurie de 24heures ou protéinurie sur créatinurie ratio g/g
- Hématurie microscopique
- Taux d'hémoglobine en g/dl, l'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine < 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme [32].
- Bilan immunologique : ANCA par Immunofluorescence Indirecte et leur spécificité anti-PR3, anti-MPO par méthode ELISA, Anti MBG, AAN, anti-DNA, Cryoglobulinémie

Exploration pulmonaire :

- Radiographie de poumon : syndrome alvéolaire, syndrome interstitiel
- TDM thoracique : opacités en verre dépoli, condensations, nodules, réticulations
- Fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire: Score de Golde (score quantifiant la charge en fer des macrophages grâce à la coloration de Perls qui colore ces derniers dans une gamme de bleu plus ou moins intense). Le diagnostic d'hémorragie alvéolaire a été retenu devant un résultat supérieur à 100. [33]

Biopsie rénale : MO, IF

- Microscopie optique : Nous avons relevé les éléments du diagnostic et du pronostic
 - Nombre de glomérules observés
 - Nombre de PAC
 - Pourcentage des croissants cellulaires
 - Pourcentage de croissants fibreux
 - La présence de la nécrose fibrinoïde
 - Vascularite artériolaire
 - FIAT

➤ Immunofluorescence (IF): Nous avons classé les atteintes rénales en trois types en fonction de l'aspect des dépôts à l'IF comme suit : [34]

Glomérulonéphrite capillaire type1 :	extra-	Dépôts linéaires le long de la membrane basale glomérulaire
Glomérulonéphrite capillaire type2 :	extra-	Dépôts de complexes immuns
Glomérulonéphrite capillaire type 3 :	extra-	Absence de dépôt

Prise en charge thérapeutique :

- Recours ou non à l'oxygénothérapie ainsi que le type (lunettes, non invasive ou invasive)
- Recours à l'épuration extra rénale au diagnostic de la maladie ainsi que l'indication
- Délai d'initiation de l'EER par rapport au diagnostic
- Recours aux échanges plasmatiques
- Traitement étiologique :

Traitement d'induction : Nous avons relevé la molécule et le schéma utilisé [35]:

- Bolus de Methylprednisolone
- Cyclophosphamide par voie veineuse ou orale
- Rituximab

Traitement d'entretien :

- Azathioprine
- Rituximab

<p>Vascula Vascularite à ANCA</p>	<p>Traitement d'induction:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bolus de Methylprednisolone -Cyclophosphamide 0.6g/m2 (J1-J15-J30 puis toutes les 3 semaines en totalisant 6 à 9 bolus), -Rituximab 1g (j1-j15). <p>Traitement d'entretien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Azathioprine : 2mg/kg/j -Rituximab 500 mg : M0, M6, M12, M18
<p>MalSy Syndrome de Good-pasture</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Bolus de Methylprednisolone-Echanges plasmatiques -Cylophosphamide oral (2-3mg/kg) pdt 03 mois
<p>LupusL Lupus</p>	<p>-Traitement d'induction : Bolus de Methylprednisolone, Protocole NIH (6 bolus mensuels de Cyclophosphamide) puis traitement d'entretien (Mycophénolatemofétil ou Azathioprine)</p>

Définition des réponses :

La surveillance clinique et biologique, à court et à long terme, a permis de mettre en évidence :

- Une rémission rénale définie par la stabilisation ou l'amélioration de la fonction rénale, disparition des cylindres hématiques, disparition ou régression significative de l'hématurie. La persistance d'une protéinurie ne traduit pas nécessairement une vascularite active puisqu'elle peut être le résultat de lésions séquellaires [36]
- Une rémission générale : définie par l'absence de manifestation de la vascularite.[36]
- Une résistance au traitement : déclin progressif de la fonction rénale, accompagné d'un sédiment urinaire anormal avec hématurie et/ou cylindres hématique sous traitement d'induction.[36]
- Une insuffisance rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/ min/1,73 m², depuis plus de 03mois. [35]

Stades de maladie rénale chronique [35]

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

** Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.

- La survenue de décès ainsi que la cause: hémorragie alvéolaire foudroyante, choc septique ou autres
-
- Une rechute de la maladie : est définie par l'apparition des manifestations systémiques de la vascularite active, après rémission complète ou partielle. L'apparition d'une hématurie avec protéinurie peut indiquer une rechute rénale [36]
- Une rechute est majeure, si apparition d'au moins un des critères suivants [36]:
 - Augmentation rapide de la créatininémie accompagnée d'hématurie et/ou de cylindres hématiques
 - Biopsie rénale montrant des lésions nécrosantes ou des croissants actifs cellulaires
 - Hémoptysie, hémorragie pulmonaire/alvéolaire, apparition ou expansion de nodules pulmonaires sans infection
 - Vascularite des voies respiratoires ou digestives démontrée par

endoscopie et biopsies

- Iridocyclite, uvéite
- Nouvelle multinévrite
- Vascularite nécrosante démontrée par biopsie de n'importe quel organe

Tableau 2 : Paramètres étudiés lors d'une rechute

Rechute rénale	Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale, d'une hématurie avec protéinurie
Rechute pulmonaire	Hémorragie intra-alvéolaire
Bilan immunologique	ANCA MPO/PR3, anti-MBG, AAN, anti-DNA
Traitement de la rechute	Cyclophosphamide/Rituximab
Evolution	Rémission : complète/partielle/absente

Analyse statistique :

-L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS version 20.

-Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives des patients.

-Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type pour les variables à distribution normale et la médiane et

intervalles inter quartiles pour les variables de distribution asymétrique.

-Concernant les variables qualitatives, elles ont été exprimées en effectif et pourcentage.

-L'analyse de la survie globale a été réalisée par la méthode de Kaplan Meier

-Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0.05.



Résultats



I. RESULTATS

1. Caractéristiques générales, cliniques et para cliniques :

Notre étude a inclus 18 patients, la médiane d'âge était de 45 ans [32-64], avec un sexe ratio à 1. (Tableau 3)

Le recrutement initial a été réalisé dans différents services, dont 10 en milieu néphrologique, trois patients ont été pris en charge d'emblée en unité de soins intensifs, deux en pneumologie, un en médecine interne et un patient en neurologie.

En ce qui concerne les antécédents, sept patients (38.9%) rapportaient des signes articulaires, quatre avaient des signes ORL (22.2%), quatre patients avaient des signes pulmonaires. Le reste est rapporté dans le Tableau 3. Concernant les antécédents pulmonaires : l'hémoptysie a été retrouvée chez trois patients (16.7%) avec un cas d'asthme (5.6%).

1.1. Atteinte rénale

Sur le plan rénal, dix patients (55.6%) avaient une symptomatologie rénale à la présentation initiale à type de :

- Oligo-anurie chez cinq patients (27.8%)
- Œdèmes des membres inférieurs chez six patients (33.3%)
- Hypertension artérielle chez 10 patients (27.8%)
- Hématurie microscopique chez 15 patients (83.3%).

Tous les patients avaient une élévation de la créatinine dont 16 (88.8%) avaient un tableau de GNRP et deux patients présentaient un tableau de glomérulonéphrite chronique au stade terminal.

La créatinine moyenne était de 85 mg/l et celle de la protéinurie de 3.2 g/24h (Tableau 3,4)

1.2. Atteinte pulmonaire

Sur le plan pulmonaire, l'hémorragie intra alvéolaire était révélée par une hémoptysie chez 13 patients (72.2%), associée à une anémie microcytaire chez 15 patients (83.3%) et un taux moyen d'hémoglobine à 7.2 ± 1.98 g/dl (Tableau 3,4)

Tous les patients ont bénéficié d'une exploration radiologique pulmonaire par radiographie standard, qui avait montré un syndrome alvéolaire chez 13 patients (72.2%) et par scanner thoracique qui avait révélé des signes en faveur d'HIA chez 15 patients (83.3%).

La fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire a été réalisée chez 3 patients avec un score de Golde moyen de 271 ± 65.5 (Tableau 5).

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de SPR

Variables	n= 18 (%)
Age moyen (an)	45 [32-64]
Sexe	
Homme	9 (50 %)
Femme	9 (50 %)
Antécédents	
Articulaire	7 (38.9%)
ORL	4 (22.2 %)
Hémoptysie	3 (16.7%)
Neurologiques	2 (11.1%)
Asthme	1 (5.6 %)
Cutanée	1 (5.6%)
HTA	1 (5.6%)
Signes généraux	16 (88.9%)
AEG	15 (83.3%)
Fièvre	1 (5.6%)
Signes rénaux	10 (55.6%)
HTA	5 (27.8%)
OMI	6 (33.3%)
Oligoanurie	5 (27.8%)
Hématurie	15 (83.3%)
Signes pulmonaires	13 (72.2%)
Hémoptysie	13 (72.2%)
Dyspnée	4 (22.2%)
Toux	2 (11.1%)
Signes extra-rénaux	12 (66.7%)
ORL	3 (16.7%)
Cutanée	3 (16.7%)
Articulaires	8 (44.4%)
neurologique	3 (16.7%)

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques des patients atteints de SPR

Variables	n=18 (%)
Créatininémie (mg/l)	85 [49-141]
DFG ml/min/1.75 m ²	5 [3-11]
Protéinurie (g/24h)	3.2 ±1.98
Anémie	15(83.3%)
Taux d'hémoglobine (g/dl)	7.2 ±1.98

Tableau 5 : Caractéristiques radiologiques du SPR

Variables	n=18 (%)
Radio de thorax	
Syndrome alvéolaire	13(72.2%)
Syndrome interstitiel	4(22.2%)
TDM thoracique	
Verres dépoli	9(50%)
Nodule	3(16.7%)
Condensations	3(16.7%)
Fibroscopie bronchique+LBA	
Score de Gold ≥100	3(16.7%)

1.3. Autres atteintes

En plus de l'atteinte pneumo-rénale, 15 patients (83.3%) présentaient une altération de l'état général, 12 (66.7%) avaient des signes associés, articulaires chez 8 patients (44.4%), ORL chez 3(16.7%) patients, cutanés chez trois patients et neurologiques chez trois autres.(Tableau3)

2. Etiologies

Dans le cadre du bilan étiologique, un bilan immunologique exhaustif a été réalisé chez tous les patients. Nous avons noté une prédominance de la vascularite à ANCA, avec une spécificité anti-PR3 chez sept (38.9%) patients et spécificité anti-MPO chez trois (16.7%) patients avec quatre (22.2%) cas de vascularite à ANCA négatifs, suivie de la maladie de Good Pasture concernant deux cas (11.1%), puis un cas (5.6%) de double positivité anti-MBG et p-ANCA, et un cas (5.6%) de lupus. (Tableau 6)

Tableau 6 : Etiologies du SPR

Paramètres	n= 18 (%)
ANCA positive	
Anti -PR3	7 (38.9%)
Anti-MPO	3 (16.7%)
ANCA négative	4 (22.2%)
Anti-MBG positive	2 (11.1%)
Double positivité	1 (5.6%)
ANCA-MPO+Anti-MBG	
Lupus	1 (5.6%)
AAN+Anti-DNA	

L'étude anatomopathologique rénale couplant l'étude en MO et l'IF a montré une GEC type 1 dans 16.7% (3) des cas, GEC type 2 dans 11.1% (2) des cas, et une GEC pauci-immune dans 55.6%(10) des cas, dont quatre formes à croissants, cinq formes scléreuses et une forme mixte (figure3).

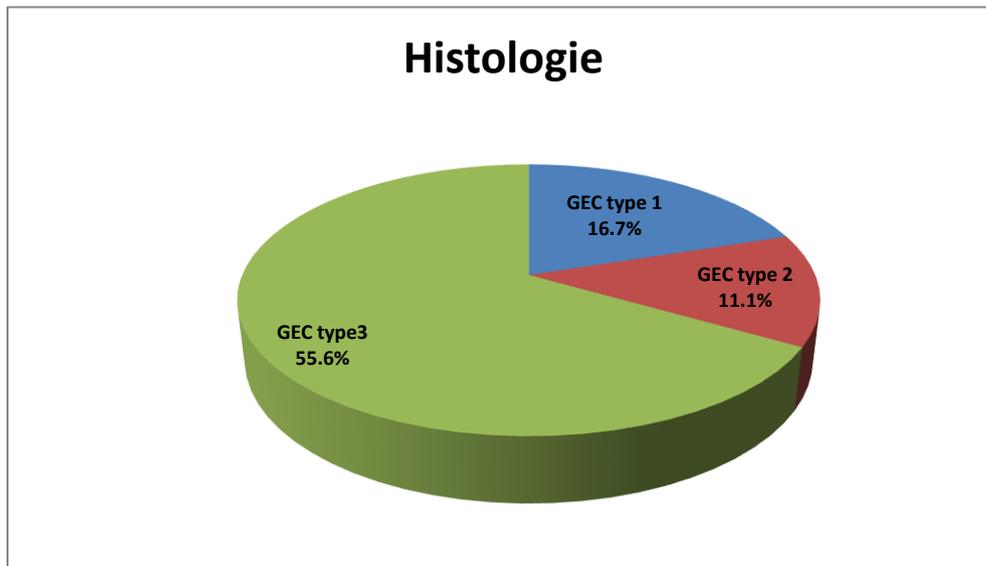


Figure 3 : Données histologiques rénales du SPR

6. Prise en charge thérapeutique:

Concernant le volet thérapeutique, 14 (77.8%) patients sur 18 nécessitaient une épuration extra-rénale, après une médiane d'admission de quatre jours [0-34], avec recours à une oxygénothérapie chez neuf patients (50%) dont un patient était sous ventilation invasive (tableau7).

Les échanges plasmatiques étaient réalisés chez six malades (33.3%) ayant présenté une hémorragie alvéolaire sévère et une IR avancée nécessitant la dialyse à la présentation, selon le schéma suivant : 7 séances d'EP en 14 jours, avec un volume de 60 ml/kg/séance et substitution par l'albumine 4% et plasma

frais congelé (PFC) 10 à 20 ml /kg en fin de séance [36].

Tous les patients ont reçu des corticoïdes ainsi que du Cyclophosphamide comme traitement d'induction et de l'Azathioprine comme traitement d'entretien (tableau7).

Tableau 7 : Prise en charge thérapeutique du SPR

Paramètres	n= 18 (%)
Oxygénothérapie	9 (50%)
Masque à O2	8 (44.4%)
Intubation	1 (5.6%)
Echanges plasmatiques	6 (33.3%)
Dialyse	14(77.8%)
Délai de mise en dialyse (jours)	4 [0-34]
Induction :	
Cyclophosphamide IV	16(88.9%)
Cyclophosphamide VO	2(11.1%)
Entretien	
Azathioprine	13 (72.2%)
Rituximab	0

3. Evolution

L'évolution a été marquée par l'obtention d'une réponse pulmonaire chez tous les patients contre six (33.3%) patients seulement qui ont obtenu une réponse rénale sous traitement avec trois sorties de dialyse (Figure 4).

Pour les autres, 12 patients (66.6%) ont évolué vers l'IRC dont 11 en dialyse chronique.

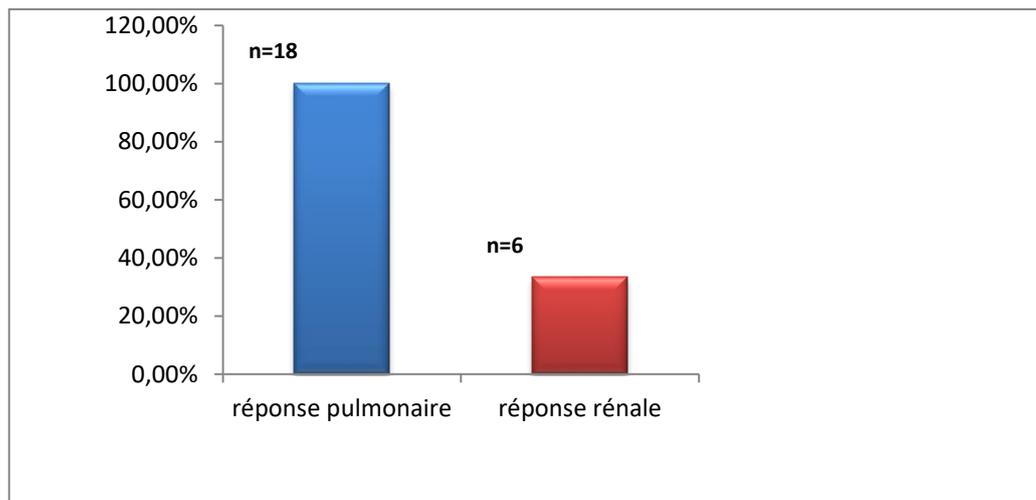


Figure 4 : Evaluation de la réponse pulmonaire et rénale sous traitements chez les patients atteints de SPR

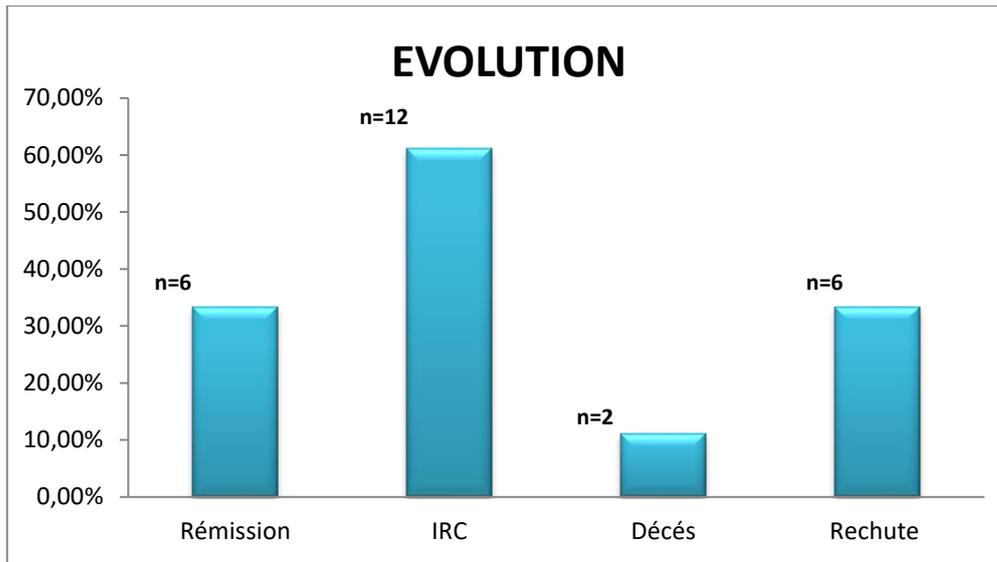


Figure 5 : Evolution des patients atteints de SPR

Nous avons noté six cas (33.3%) de rechutes essentiellement pulmonaires, et deux décès (11%) l'un suite à une HIA sévère et l'autre à un état de choc septique (Figure 5,7).

La rechute était pulmonaire chez quatre patients (66.6%) et pneumo-rénale chez deux (33.3%) patients, le bilan immunologique retrouvait des ANCA-PR3 dans trois cas et ANCA négatif dans les trois cas restants. Cinq (84%) patients ont reçus une deuxième cure à base Cyclophosphamide, le Rituximab était utilisé surtout dans les formes à rechutes multiples (tableau 8).

Tableau 8 : Caractéristiques clinique, immunologique et thérapeutiques des rechutes du SPR

Nombre de rechute	n =6 (%)
Rechute pulmonaire	4 (66.6%)
Rechute pneumo-rénale	2 (33.3%)
Bilan immunologique :	
ANCA-PR3 positif	3 (50%)
ANCA négatif	3 (50%)
Traitement	
Première rechute :	
Cyclophosphamide IV	
Rituximab	5 (83.3%)
Formes réfractaires :	
Rituximab	1 (16.6%)
	2 (33.3%)

Parmi les six rechutes, nous avons noté l'évolution vers l'IRC chez deux patients, la rémission chez trois patients et le décès chez un patient suite à une HIA foudroyante. (Figure 6)

Dans notre étude la mortalité était de 16.6%, les rechutes intéressaient le tiers de nos patients cependant elles n'ont pas affecté leur survie. (Figure 7, 8).

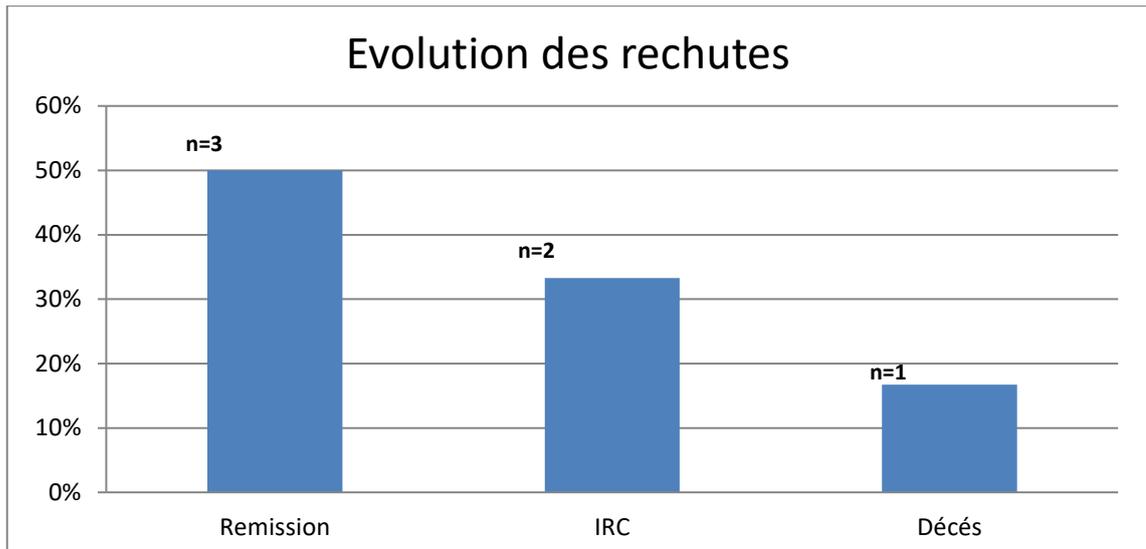


Figure 6 : Evolution après traitement des rechutes du SPR

Le suivi médian de nos patients était de 38 mois [15-137], et la médiane de survie globale n'était pas atteinte, le décès a concerné trois patients uniquement. (Figure 7)

La comparaison de la survie globale entre les patients ayant fait des rechutes par rapport à ceux n'ayant pas eu de rechute de la maladie par le test de log Rank, n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes, $p=0,675$ (Figure 8)

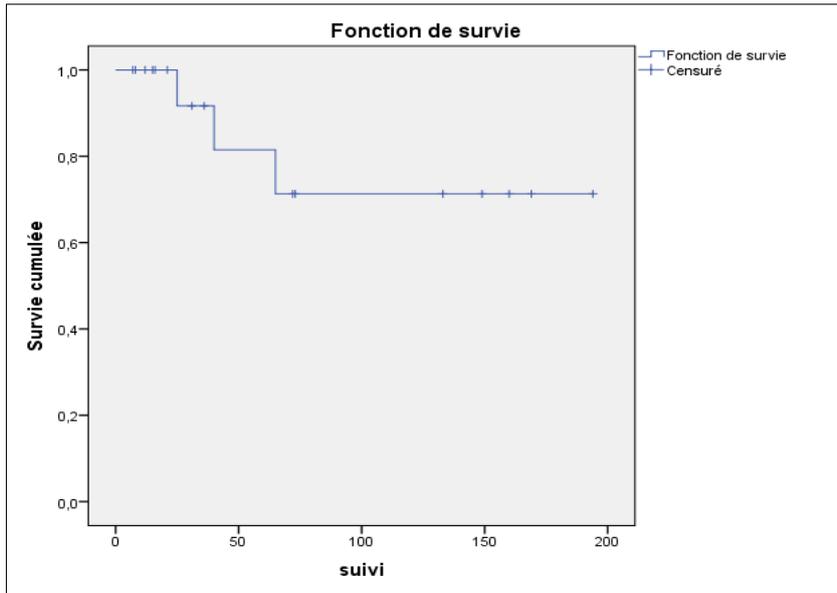


Figure 7 : Survie globale des patients

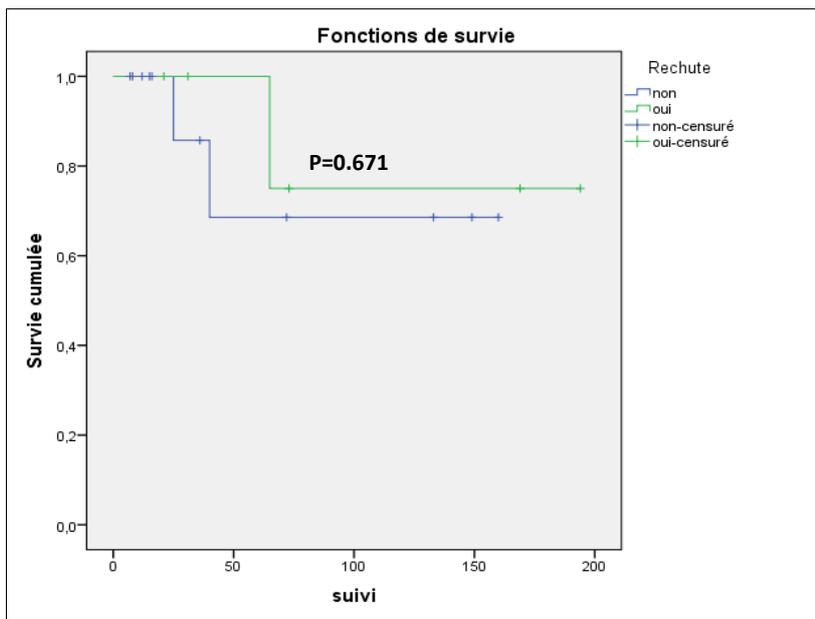


Figure 8 : Comparaison de la survie des patients avec et sans rechute



Discussion



Le diagnostic du SPR est retenu par une combinaison d'arguments cliniques, sérologiques, radiologiques et histologiques.

Le SPR est habituellement de début brutal avec aggravation rapide, souvent précédé de symptômes peu spécifiques (altération de l'état général, fièvre, amaigrissement, poly arthralgies) ou déjà évocateurs d'un diagnostic étiologique (symptômes ORL, cutanés ou neurologiques périphériques). [1]

Notre étude a inclus 18 patients présentant un SPR, issus de différents services (USI, néphrologie, pneumologie, neurologie), ayant un âge médian de 45 ans [32-64], dix ans plus jeunes que ce qui est rapporté dans la littérature. En effet, dans l'étude Gallagher et al [39] ainsi que de Lauque et al [38] l'âge moyen était de 65 +/- 2.1 ans et 55.8 +/-16.7 ans respectivement.

Selon une méta-analyse incluant neuf études, le SPR atteint autant d'hommes que de femmes (53% et 47% respectivement) [40], ce qui concorde avec les résultats de notre série.

Les antécédents sont faits essentiellement de signes extra rénaux tels que les signes articulaires, ORL et pulmonaire orientant vers une vascularite. L'altération de l'état général a été rapportée chez plus des 2/3 des patients.

Le tableau clinique associe des symptômes respiratoires au premier plan et une symptomatologie néphrologique habituellement pauvre.

La présentation respiratoire est souvent bruyante faite d'une insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec hémoptysie. En effet, selon une étude indienne mono-centrique incluant 25 patients atteints de SPR, l'hémoptysie était présente dans 68% des cas et 88% des patients étaient dyspnéiques dont la moitié nécessitait une ventilation mécanique [42].

L'atteinte respiratoire peut parfois être plus discrète : simple toux, dyspnée ou crachats hémoptoïques. L'absence de symptomatologie respiratoire patente n'élimine pas le diagnostic, une hémorragie alvéolaire occulte pouvant être présente [33].

Dans notre série on note une prédominance de l'atteinte pulmonaire à la présentation clinique, 13 patients sur 18 avaient une hémoptysie, dont 9 cas qui avaient une insuffisance respiratoire aiguë ayant nécessité une oxygénothérapie.

Les infiltrats pulmonaires radiologiques sont non spécifiques, parfois difficilement indiscernables d'un œdème pulmonaire ou d'une pneumopathie infectieuse. La réalisation d'un scanner thoracique met en évidence des condensations alvéolaires ou aspect en verre dépoli, uni- ou bilatéral à prédominance hilare et centrale [41]. Des lésions pulmonaires associées telles que la présence des adénopathies médiastinales, d'épanchement ou d'épaississement pleural peuvent orienter le diagnostic.

Selon la méta-analyse de West et al, 51 des 62 scanners thoraciques étaient anormaux, avec présence des images en verre dépoli chez 94% des patients [40].

Un syndrome de condensation pulmonaire est également fréquent (présent chez 78% des patients), correspondant soit à une hémorragie alvéolaire diffuse, soit à un infiltrat éosinophile important retrouvé généralement dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite [40].

Dans notre série, 15 patients sur 18 avaient des signes en faveur d'une HIA au scanner thoracique.

La confirmation d'une hémorragie pulmonaire diffuse par bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire est souvent utile permettant d'écarter une

infection [33]. Dans l'étude de Lauque et al, un recueil de 29 cas de poly angéite microscopique (MPA) associée à une HIA, le LBA avec estimation du Golde Score a été réalisé chez la moitié des patients dont la moyenne du golde score était de 159.9 ± 79.6 , un peu en dessous de la moyenne retrouvée dans notre série qui est de 271 ± 65.5 [38].

En ce qui concerne la présentation néphrologique, elle est souvent au second plan, peu spécifique, se manifestant essentiellement par des œdèmes des membres inférieurs.

Dans l'étude indienne 13 patients sur 25 présentaient une atteinte rénale dont seulement 4 patients rapportaient des signes cliniques [42].

Environ le tiers de nos patients présentaient un œdème des membres inférieurs avec une oligo-anurie.

Sur le plan rénal, le SPR se manifeste par un tableau de GNRP caractérisée par une insuffisance rénale aiguë d'aggravation rapide, une hématurie microscopique et une protéinurie abondante.

D'après une cohorte de 75 patients atteint de vascularites à ANCA, regroupés en fonction de la présence d'hémorragie alvéolaire diffuse, l'atteinte rénale était plus sévère avec une moyenne de la créatinine sérique plus élevée et une hématurie plus importante chez le groupe avec HIA [53]. Ceci s'accorde avec nos résultats, en effet 90% de nos patients présentaient un tableau de GNRP qui comprend une hématurie et une insuffisance rénale avancée avec un recours à la dialyse dans 61% des cas.

La ponction biopsie rénale a un intérêt double : diagnostique et pronostique.

En l'absence de contre-indication, elle doit être réalisée dès que possible.

La pathologie rénale sous-jacente dans la majorité des cas est une glomérulonéphrite extra capillaire, la présence des lésions évocatrices d'une étiologie spécifique à la MO peut être rarement observée telle que les thromboses intra-capillaires, granulome nécrosant.....L'immunofluorescence aide au diagnostic étiologique en fonction de la présence ou non de dépôts d'immunoglobulines et/ou de complément et aussi par l'aspect/localisation de ces dépôts. Ainsi nous distinguons trois types *la maladie des anticorps anti-MBG (avec des dépôts linéaires le long de la MBG d'IgG) *le lupus, la glomérulonéphrite post-infectieuse et autres glomérulopathies primitives ... (dépôts granulaires d'immunoglobulines et complément) *et les vascularites nécrosantes (sans dépôts significatifs à l'IF) [43].

Dans l'étude Gallagher ayant porté sur 14 patients, 10 ont bénéficié d'une biopsie rénale. La microscopie optique a montré une GEC chez 9 patients. L'immunofluorescence a été réalisée sur tous les échantillons, huit des neuf échantillons n'ont montré aucun signe de dépôt immunitaire, confirmant un diagnostic histologique rénal dans ces cas de GN pauci-immune [39]. Dans notre série environ 94% des biopsies rénales ont révélé une GEC dont 57% en faveur d'une GEC pauci immune.

Les tests sérologiques sont importants devant toute suspicion d'un SPR permettant de réduire le délai du diagnostic [39].

Les vascularites systémiques nécrosantes associées aux ANCA représentent la cause principale de SPR (60 à 70 %) [39], La polyangéite microscopique, étroitement associée aux ANCA de spécificité myeloperoxydase (MPO), s'y associe chez 25 à 80 % des patients [38,44]. L'HIA est plus rare dans la polyangéite granulomateuse dont les ANCA sont dirigés contre la protéinase 3 (PR3), survenant chez environ 25 % des patients [45], elle est exceptionnelle dans le GEPA (3 à 7 %)[46]. Cela conforte les résultats obtenus par notre travail, cependant nous avons noté une prédominance des ANCA-PR3.

Le syndrome de Good Pasture est une maladie rare, son incidence est évaluée en Europe à 0,5 à un cas par million d'habitants, se présente habituellement comme un SPR « nu » [47]. Près de 30 % des patients présentant des anticorps anti-MBG sont aussi positifs pour la recherche d'ANCA, majoritairement anti-MPO [19,39]. Notre série compte 3 atteintes par anti-MBG dont un cas associé à ANCA-MPO.

Parmi les étiologies du SPR on retrouve exceptionnellement le Lupus systémique, Dans ce contexte de lupus est particulièrement sévère avec une mortalité proche de 50 % [48]. On rapporte un seul cas de lupus dans notre étude.

Une revue de Papiris et al. concernant les affections contribuant au SPR en unité de soins intensifs, retrouve la vascularite à ANCA (66.5%) en tête des étiologies du SPR, avec une prédominance de la spécificité p-ANCA, vient en deuxième lieu l'association vascularite à p-ANCA et la maladie des anti-MBG (14.3%) puis la maladie de Good-pasture (3.8%), dans 24.5% des cas, autres atteintes causant le SPR ont été retrouvés ; comme le lupus érythémateux disséminé, le syndrome catastrophique des anti phospholipides, la périartérite

noueuse, la vascularite liée au VIH, la vascularite cryoglobulinémique et le purpura de Henoch-Schönlein.

Une prise en charge symptomatique est nécessaire devant une insuffisance respiratoire aiguë et/ou une insuffisance rénale aiguë. Dans l'étude Gallagher et une étude similaire indienne, le recours à la ventilation mécanique était respectivement de 57 % et 56%, ce qui rejoint notre étude [39] [42].

L'atteinte rénale est généralement sévère lors du SPR avec une insuffisance rénale avancée nécessitant souvent une mise en dialyse, 35% des patients nécessitait une mise en dialyse selon Kemmler et al [54], la nécessité de dialyse dans notre série était plus importante (61%).

Les échanges plasmatiques (EP) font partie du traitement de référence du syndrome de Goodpasture, au même titre que les corticoïdes et le Cyclophosphamide. Johnson et al. ont démontré que les patients traités par EP abaissaient leur créatininémie de 50 % en moyenne [55]. Lorsque la créatininémie est supérieure à 600 $\mu\text{mol/L}$, les EP peuvent être inefficaces sur la fonction rénale, mais ils restent le traitement de choix de l'hémorragie alvéolaire [56].

Les EP associés aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, ont été prescrits depuis plusieurs décennies pour traiter des vascularites nécrosantes systémiques. L'essai MEPEX était la première étude comparant bolus de Méthyl-prednisolone et EP en adjonction aux corticoïdes et au Cyclophosphamide, chez les patients ayant une vascularite associée aux ANCA avec une glomérulonéphrite extra-capillaire se manifestant par une créatininémie initiale supérieure à 500 $\mu\text{mol/L}$ ou avec recours à l'hémodialyse et/ou une HIA sévère. Cet essai a montré un bénéfice significatif sur la fonction rénale à court

terme (inférieur à 12 mois) [49]. Cependant l'essai international PEXIVAS, une étude récente incluant 704 patients ayant comme objectif d'étudier l'intérêt des échanges plasmatiques thérapeutiques dans une population de patients avec vascularites associées aux ANCA atteints d'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 50 ml/min/1,73m² et/ou une hémorragie intra-alvéolaire. Cette étude n'a pas retrouvé de bénéfice significatif des échanges plasmatiques thérapeutiques en matière de mortalité et de la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale [57]. Dans notre étude, seuls les patients présentant une hémorragie alvéolaire sévère avec insuffisance rénale avancée ont bénéficié des échanges plasmatiques.

En ce qui concerne le traitement spécifique, il n'y a pas d'études cliniques prospectives dans le traitement du SPR en raison de l'urgence vitale, de la nécessité de débiter une thérapeutique dès l'admission, de la petite taille des séries et de l'hétérogénéité des diagnostics. Les traitements sont empiriques, extrapolés des protocoles des glomérulonéphrites extra-capillaires ou des traitements codifiés pour la pathologie responsable du SPR.

La corticothérapie est systématique [13], son efficacité est admise bien qu'aucune étude n'ait jamais été menée. Les recommandations sont de débiter une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg par jour. La dose initiale doit être poursuivie pour un à deux mois puis diminuée progressivement. L'habitude veut que des bolus de Méthyl-prednisolone (500 à 1000 mg/j) soient réalisés initialement pour trois à cinq jours, lorsque le pronostic vital est engagé.

Le Cyclophosphamide est le seul traitement à avoir prouvé son efficacité à la phase initiale du syndrome de Good-pasture [13]. De même, le Cyclophosphamide reste le traitement des références des SPR au cours des

vascularites associées aux ANCA

[58,59]. Il s'agit aussi du traitement de référence des glomérulonéphrites lupiques prolifératives (classe III et IV) et doit être utilisé par extension dans le SPR lupique, comme le rapporte la plupart des séries [60]. Après les bolus de Cyclophosphamide, il n'y a généralement pas de traitement immunosuppresseur d'entretien dans le syndrome de Good-pasture car les rechutes sont exceptionnelles [13]. Au contraire, au cours des vascularites associées aux ANCA, un traitement immunosuppresseur doit être poursuivi : Azathioprine ou Rituximab [61]. Au cours du lupus, le relais du Cyclophosphamide est assuré par de l'Azathioprine ou du Mycophénolate mofétil.

La biothérapie a également sa place dans le traitement du SPR, dans les vascularites associées aux ANCA, le Rituximab a montré une efficacité équivalente au Cyclophosphamide per os à la fois chez les patients présentant une glomérulonéphrite et ceux présentant une hémorragie alvéolaire. Étaient cependant exclues de l'étude les situations les plus graves, fréquentes dans les cas de SPR : créatininémie supérieure à 354 $\mu\text{mol/L}$ ou hémorragie alvéolaire requérant la ventilation mécanique [62]. Il n'est donc pour l'instant pas possible d'extrapoler cette efficacité aux situations les plus sévères.

Le Rituximab tend d'ores et déjà à remplacer le Cyclophosphamide dans la prise en charge des cryoglobulinémies mettant en jeu le pronostic vital. Il a aussi été utilisé avec succès dans certaines manifestations du lupus [63]. Dans notre série le Rituximab a été utilisé dans les formes réfractaires des vascularites à ANCA.

Les séquelles d'un épisode de SPR sont surtout rénales et dépendent du chiffre de créatininémie au diagnostic. Dans le syndrome de Good-pasture, la survie rénale à cinq ans est proche de 95 % lorsque la créatininémie initiale est inférieure à 500 $\mu\text{mol/L}$ mais elle chute à 50 % lorsque la créatininémie est supérieure ou égale à 500 $\mu\text{mol/L}$ et à 8% chez les patients dialysés [49]. Le pronostic rénal des vascularites associées aux ANCA est moins sévère, avec une survie rénale à cinq ans de l'ordre de 75 % [51].

Dans l'étude Gallagher après deux ans de suivi 25% sont restés dépendants à la dialyse [39], alors que dans notre série la réponse rénale était moindre à celle pulmonaire avec une dépendance à la dialyse chez 61% des patients après un suivi médian de 36 mois.

Les rechutes sont fréquentes au cours de la vascularite à ANCA –PR3 [41], le nombre de rechutes dans notre étude et celle de Lauque et al. était similaire, concernant environ le tiers des patients [38].

Bien que les petits nombres impliqués empêchent une analyse statistique significative, le taux de la mortalité dans notre série reste inférieur à celui observé dans la littérature. Effectivement, La mortalité initiale du SPR est de l'ordre de 10 à 50 %, surtout corrélée à l'intensité de l'hémorragie alvéolaire [52, 39,7]. Le pronostic à long terme dépend de l'hémodialyse chronique [52,7].



Conclusion



Le SPR est une entité relativement rare, nécessitant un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique urgente. Ce syndrome atteint autant d'hommes que de femmes, âgés de plus de cinquante ans. Le tableau clinique associe des symptômes respiratoires au premier plan et une symptomatologie néphrologique habituellement pauvre. Cependant l'atteinte rénale reste sévère, faite généralement d'un tableau d'insuffisance rénale rapidement progressive nécessitant une épuration extra-rénale. Les étiologies du SPR sont nombreuses et variées, dominées par les vascularites nécrosantes à ANCA.

Dans notre série, l'association corticothérapie, Cyclophosphamide +/- échanges plasmatiques a permis une bonne réponse pulmonaire au détriment d'une réponse rénale moindre avec une dépendance à la dialyse importante.

La mortalité initiale est corrélée à la sévérité de l'HIA, ainsi l'atteinte pulmonaire conditionne le pronostic vital à court terme. Inversement, c'est la dialyse chronique qui fait le pronostic à long terme des patients pris en charge pour un SPR.



RESUMES



Résumé

Titre : Le syndrome pneumo-rénal de l'adulte dans un centre militaire : étude rétrospective de 16 ans

Auteur : Sanaa Benbria

Mots clés : syndrome pneumo-rénal, insuffisance rénale, vascularites, ANCA

Introduction : Le syndrome pneumo-rénal (SPR) est , défini par l'association d'une hémorragie intra-alvéolaire et d'une glomérulonéphrite rapidement progressive dont le corollaire histologique est la glomérulonéphrite extra-capillaire. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques de l'atteinte rénale et pulmonaire au cours du SPR et d'étudier la survie globale des patients.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive et analytique incluant tous les patients atteints d'un SPR, analysés rétrospectivement de janvier 2005 à mars 2021. Les données clinico-biologiques, radiologiques, histologiques et thérapeutiques ont été recueillies afin d'étudier leur évolution.

Résultats : Notre étude a inclus 18 patients avec un âge médian de 45ans [32-64] et un sex ratio à un. Sur le plan rénal, 16 patients présentaient une insuffisance rénale rapidement progressive nécessitant le recours à la dialyse dans la majorité des cas,. Sur le plan pulmonaire, l'hémorragie intra-alvéolaire était révélée par une hémoptysie chez treize patients, confirmée par scanner thoracique chez 15 patients avec recours à la ventilation chez la moitié d'entre eux. La vascularite à ANCA vient en tête des étiologies. Le suivi médian des patients était de 38 mois [15-137], la médiane de survie globale n'était pas atteinte. L'évolution sous traitement était marquée par une rémission pulmonaire chez tous les patients contre une rémission rénale chez six patients seulement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la survie globale des patients ayant fait des rechutes ou non ($p=0,67$).

En Conclusion : Le SPR représente une urgence qui engage le pronostic vital à court terme et fonctionnel rénal à long terme. Dans notre série l'atteinte rénale était aussi sévère que l'atteinte pulmonaire, avec évolution vers l'IRC chez les deux tiers des patients

ABSTRACT

Title: Adult pulmonary-renal syndrome in a military centre: A 16-years retrospective review

Author: Sanaa Benbria

Keywords: pulmonary-renal syndrome, kidney impairment, vasculitis, ANCA

Introduction: Pulmonary-renal syndrome (PRS) is a rare entity, defined by the association of intra-alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis. The aim of this study was to describe the kidney and pulmonary involvement during PRS, and to study the overall survival of the patients.

Materials and methods: This is a descriptive and analytical study, which included all patients with PRS, analyzed retrospectively from January 2005 to March 2021. We collected the clinical, biological, radiological, histological and therapeutic data from the patients in order to follow their evolution.

Results: Eighteen patients were included. The median age was 45 years [32-64]. Sex ratio was 1. Sixteen patients presented with rapidly progressive renal failure requiring dialysis in the most of patients. Hemoptysis had revealed intra-alveolar hemorrhage in 13 patients, confirmed by chest CT in 15 patients with use of mechanical ventilation in half of them. ANCA vasculitis is the leading etiology of PRS in our study. The median follow-up of the patients was 38 months [15-137], the median overall survival was not reached.

All patients had reached a pulmonary remission versus renal remission in only six patients, including three-dialysis withdrawal. No statistically significant difference were found concern the overall survival of patients who have relapsed or not ($p = 0.67$).

In Conclusion: PRS is a life-threatening situation, in the short term and long-term by kidney damage. In our study, the renal impairment was as severe as pulmonary involvement, with progression to chronic renal failure in two-third of patients with a significant dialysis dependence.

ملخص

العنوان: المتلازمة الرئوية - الكلوية للبالغين في المركز العسكري: مراجعة بأثر رجعي لمدة 16 عامًا

المؤلف: سناء بنبرية

الكلمات الأساسية: المتلازمة الرئوية الكلوية ، القصور الكلوي ، التهاب الأوعية الدموية ، الأجسام المضادة للسيتوبلازم (ANCA))

مقدمة: متلازمة الالتهاب الرئوي الكلوي (RPS) هي كيان نادر ، يتم تحديده من خلال ارتباط النزف داخل السنخ والتهاب كبيبات الكلى سريع التقدم ، والنتيجة النسيجية هي التهاب كبيبات الكلى خارج الشعيرات الدموية. الأجسام المضادة (ANCA) يمثل حالة طوارئ تشخيصية وعلاجية. كان الهدف من هذه الدراسة هو وصف خصائص تورط الكلى والرئة خلال SPR ، ودراسة البقاء على قيد الحياة بشكل عام للمرضى.

المواد والطرق: هذه دراسة وصفية وتحليلية تشمل جميع المرضى الذين يعانون من RPS ، تم تحليلها بأثر رجعي من يناير 2005 إلى مارس 2021. تم جمع البيانات السريرية البيولوجية والإشعاعية والنسجية والعلاجية من أجل "دراسة تطورهم".

النتائج: تضمنت دراستنا 18 مريضًا بمتوسط عمر 45 عامًا [32-64] ونسبة جنس واحد. على مستوى الكلى ، أصيب 16 مريضًا بفشل كلوي سريع التقدم يتطلب استخدام غسيل الكلى في معظم الحالات. وبيلة دموية في 15 مريضًا. على المستوى الرئوي ، تم الكشف عن نزيف داخل السنخ عن طريق نفث الدم في ثلاثة عشر مريضًا ، وتم تأكيده بواسطة التصوير المقطعي للصدر في 15 مريضًا مع اللجوء إلى التهوية في نصفهم. التهاب الأوعية الدموية ANCA هو المسببات الرئيسية. كان متوسط المتابعة للمرضى 38 شهرًا [15-137] ، ولم يتم الوصول إلى متوسط البقاء على قيد الحياة. تم تمييز مسار العلاج بمغفرة رئوية في جميع المرضى ضد مغفرة كلوية في ستة مرضى فقط. لم يكن هناك فرق معتد به إحصائياً في البقاء الكلي للمرضى الذين يعانون من الانتكاسات أو بدونها (ع = 0.67).

في الختام: يمثل SPR حالة طوارئ تهدد الحياة على المدى القصير ووظيفة الكلى على المدى الطويل. في سلسلتنا ، كان القصور الكلوي شديداً مثل التورط الرئوي ، مع تقدم إلى CRF في ثلثي المرضى واعتماد كبير على غسيل الكلى.



Bibliographie



- [1]. **LefebvreCh, LambertM,PirsonY.** Le syndrome pneumo-rénal: Stratégie diagnostique et thérapeutique. *ActaClinicaBelgica* 50-2, 1995
- [2]. **StantonMC,Tange JD.** Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis), *Aust Ann Med* 7:132-144, 1958
- [3]. **Papiris SA, Manali ED,Kalomenidis I, Kapotsis GE.** Review Bench-to-bedside review: Pulmonary–renal syndromes –an update for the intensivist, *Critical Care* 2007, 11:213 (doi: 10.1186/cc5778)
- [4]. **Niles JL,BottingerEP, SaurinaGR,KellyKJ, Pan G, Collins AB, et al.** The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition, *Arch Intern Med* 1996; 156(4):440–5.
- [5]. **CollardHR, Schwarz MI:** Diffuse alveolar hemorrhage, *Clin Chest Med* 25 (2004) 583– 592
- [6]. **Cruz BA, Ramanoelina J,Mahr A,Cohen P, Mouthon L,Cohen Y, et al.** Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit, *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(10):1183–8.
- [7]. **Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Otto M.** The role of anca and anti-gbm antibodies in pulmonaryrenal syndrom due to wegener.s granulomatosis, *Journal of physiology and pharmacology* 2007, 58, Suppl 5, 839.846

- [8]. **Kambouchner M.** Voies aériennes distales : histologie normale et lésions anatomopathologiques, *Revue des Maladies Respiratoires* (2013)30,286—301 Doi: 10.1016/j.rmr.2012.12.017
- [9]. **Noel LH.** Atlas de pathologie rénale 2008;3:27-49
- [10]. **Fishbein GA, Fishbein MC.** Lung vasculitis and alveolar hemorrhage: Pathology, *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(3):254–63.
- [11]. **Ooi JD, Holdsworth SR, Kitching AR.** Advances in the pathogenesis of Goodpasture's disease: From epitopes to autoantibodies to effector T cells, *J Autoimmun* 2008; 31(3):295–300.
- [12]. **Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, et al.** Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010; 363(4):343–54.
- [13]. **Pusey CD.** Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64(4):1535–50.
- [14]. **Guilpain P, Maldini C, Guillevin L.** Rôle pathogène des anticorps anti myéloperoxydase. *Rev Med Interne* 2011;32(7):411–5.
- [15]. **Bansal PJ, Tobin MC.** Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(4):398–401.

- [16]. **Terrier B, Saadoun D, Sene D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Deray G, et al.** Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1564–71.
- [17]. **Bosch X, Guilabert A, Font J.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006;368(9533):404–18.
- [18]. **Thervet E,** *Traité de néphrologie*, Lavoisier: 2017 ; 33 : 221-224.
- [19]. **Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al.** Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*, 2004, 66: 1535-40.
- [20]. **[20] Santos-Ocampo AS, Mandell BF.** Systemic lupus erythematosus-associated alveolar hemorrhage: presentation, treatment, and outcome. *J Clin Rheumatol* 2000; 6(6):350–5.
- [21]. **Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI.** Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76(3):192–202.
- [22]. **Bar J, Ehrenfeld M, Rozenman J, Perelman M, Sidi Y, Gur H.** Pulmonary renal syndrome in systemic sclerosis. *Semin Arthritis, Rheum* 2001, 30:403-410.

- [23]. **Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zeron P, Nardi N, Nicolas JM, Fornis X, et al.** Lifethreatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(3):189–96.
- [24]. **Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R.** Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):1054–61.
- [25]. **Usui K, Ochiai T, Muto R, Abe I, Aikawa M, Kikushima K, et al.** Diffuse pulmonary hemorrhage as a fatal complication of Schonlein-Henoch purpura. *J Dermatol* 2007;34(10):705–8.
- [26]. **Haas M, Jafri J, Bartosh SM, Karp SL, Adler SG, Meehan SM.** ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):709–18.
- [27]. **Hanf W, Serre JE, Salmon JH, Fabien N, Ginon I, Dijoud F, et al.** Glomérulonéphrite rapidement progressive à ANCA révélant une endocardite infectieuse subaiguë. *Rev Med Interne* 2011;32(12):e116–8.
- [28]. **Griffin KA, Schwartz MM, Korbet SM.** Pulmonary-renal syndrome of bacterial endocarditis mimicking Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1989;14(4):329–32.

- [29]. **Wu HC, Wen YK, Chen ML, Fan CS.** Pulmonary-renal syndrome in a patient with bacterial endocarditis. *J Formos Med Assoc* 2005;104(8):588–92.
- [30]. **Chirinos JA, Corrales-Medina VF, Garcia S, Lichtstein DM, Bisno AL, Chakko S.** Endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007;26(4):590–5.
- [31]. **Livio F, Biollaz J, Burnier M.** Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : Intérêt limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 : 2596-600
- [32]. **ANAES :** Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé /Service des Références Médicales/Septembre 1997
- [33]. **Parrot A, Voiriot G, Canellas A, Gibelin A, Nacacche JM, Cadranel J, Fartoukh M.** Hémorragies intra-alvéolaires. *Méd. Intensive Réa* (2018) 27:331-343
DOI 10.3166/rea-2018-0060
- [34]. **Seitz, B., & Esnault, V. L. M.** (2006). Glomérulonéphrites extracapillaires. *EMC - Néphrologie*, 1(1), 1–13.
doi:10.1016/s1762-0945(09)50476-7
- [35]. **KDIGO:** kidney diseases improving global outcomes; clinical practice guideline on glomerular diseases

[36]. **PNDS** :Protocole National de Diagnostic et de Soins « Vascularites nécrosantes systémiques(périartérite noueuse et vascularites associées auxANCA) »

[37]. **Moussi-FrancesJ, SalléeM, Jourde ChicheN.** Aphérèses dans le traitement des vascularites systémiques.Revue du rhumatisme monographies.
doi.org/doi:10.1016/j.monrhu.2017.04.002

[38]. **Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, Cordier J F,** Microscopicpolyangiitiswithalveolarhemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P).Medicine (Baltimore). 2000 Jul;79(4):222-33.
doi: 10.1097/00005792-200007000-00003

[39]. **Gallagher H, Kwan JT, JayneDR.** Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single centerexperience. Am J Kidney Dis 2002;39(1):42–7

[40]. **West S, ArulkumaranN, IndPW, PuseyCD.** Diffuse Alveolar Haemorrhage in ANCA-associated Vasculitis. Intern Med 52: 5-13, 2013
DOI: 10.2169/internalmedicine.52.8863

[41]. **ProstN, ParrotA, CuquemelleE et al.** Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. Respiratory Medicine (2012) 106, 1021-1032

- [42]. **Gokhale Y, Rathod R, Trivedi T, Awadh NT, Deshmukh U, Jadhav L, Pawar A.** Pulmonary Renal Syndrome: Experience from Tertiary Centre in Mumbai. *Journal of The Association of Physicians of India* .Vol. 66 .July 2018
- [43]. **Hiéa M, Costedoat-Chalumeau N, Saadouna D, Azoulay E.** Syndrome pneumo-rénal : une urgence diagnostique et thérapeutique pour le réanimateur et l'interniste. *La Revue de médecine interne* 34 (2013) 679–686
- [44]. **Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, et al.** Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(5):323–30.
- [45]. **Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al.** A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40(12):2187–98.
- [46]. **Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann. Intern Med* 2005;143(9):632–8.

- [47]. **Hellmark T, Segelmark M.** Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM), *Journal of Autoimmunity* 48-49 (2014) 108-112
- [48]. **Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI.** Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(3):192–202.
- [49]. **Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L et al.** Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *JamSocNephrol* 2007;18(7):2180–8.
- [50]. **Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD.** Long term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134:1033-1042.
- [51]. **Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C.** Anti-neutrophil cytoplasm-associated glomerulonephritis. *J Am SocNephrol* 2006;17(5):1224–34.
- [52]. **Saxena R, Bygren P, Arvastson B, Wieslander J.** Circulating auto antibodies as serological markers in the differential diagnosis of pulmonary renal syndrome. *J Intern Med* 238:143-152, 1995

- [53]. **ANDREIANA I, STANCU S, AVRAMA, TARAN L, MIRCESCU G.** Pneumo-Renal Syndrome in Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody (ANCA)-Associated Small-Vessel Vasculitis. *Maedica (Bucur)* . 2015 Jun;10(2):101-106.
- [54]. **Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ.** Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 42: 1149-1153, 2003.
- [55]. **Johnson J, Moore J, Austin H, Balow J, Antonovych T, Wil-son C.** Therapy of anti-glomerular basement membrane anti-body disease. Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic, and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985 ;64 : 219-27.
- [56]. **Guillevin L.** Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle *Réanimation* 2002 ; 11 : 359-65
- [57]. **Walsh et al.** Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 February 13; 382(7): 622–631. doi:10.1056/NEJMoa1803537
- [58]. **Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al.** EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):310–7.

- [59]. **Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E.** Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007;298(6):655–69.
- [60]. **Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI.** Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(3):192–202
- [61]. **Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al.** Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359(26):2790–803.
- [62]. **Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.** Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221–32.
- [63]. **Pinto LF, Candia L, Garcia P, Marin JI, Pachon I, Espinoza LR, et al.** Effective treatment of refractory pulmonary hemorrhage with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *Respiration* 2009;78(1):106–9.